

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

19.12.03

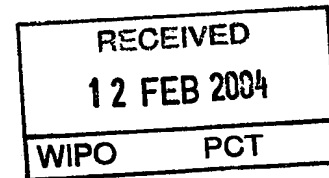
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 2 年 1 1 月 1 3 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 2 - 3 3 0 1 2 7
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 2 - 3 3 0 1 2 7]

出 願 人 鐘 淵 化 学 工 業 株 式 有 限 公 司
Applicant(s):

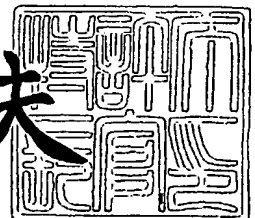


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 1 月 2 9 日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 TKS-4923

【提出日】 平成14年11月13日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D477/02
C07D205/08

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県高砂市高砂町宮前町 1-8 鐘淵化学工業株式会
社 高砂工業所内

【氏名】 西野 敬太

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県高砂市高砂町宮前町 1-8 鐘淵化学工業株式会
社 高砂工業所内

【氏名】 古賀 照義

【特許出願人】

【識別番号】 000000941

【氏名又は名称】 鐘淵化学工業株式会社

【代表者】 武田 正利

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005027

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

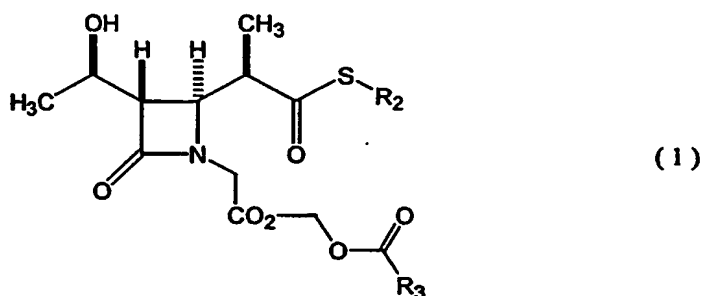
【書類名】 明細書

【発明の名称】 経口投与用カルバペネム化合物の新規合成中間体およびその製造方法

【特許請求の範囲】

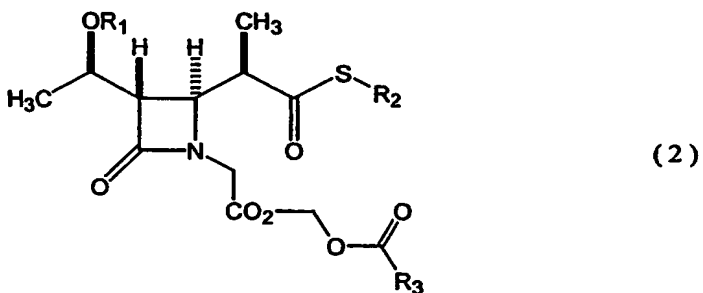
【請求項 1】 一般式 (1)：

【化 1】



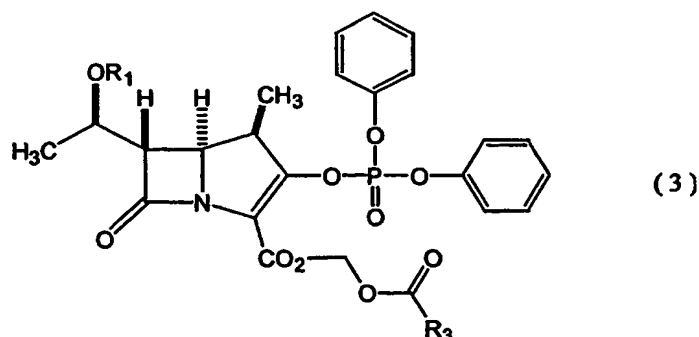
(式中、 R_2 はアリール基またはヘテロアリール基を示し、 R_3 は炭素数1～10のアルキル基または炭素数3～10のシクロアルキル基を示す) で表わされる化合物の水酸基を保護することにより、一般式 (2)：

【化 2】



(式中、 R_1 はトリメチルシリル基又はトリエチルシリル基を示し、 R_2 、 R_3 は前記と同じ意味を示す) で表わされる化合物と成し、これを強塩基の存在下に環化させ、引き続き塩化ジフェニルリン酸と反応させることにより、一般式 (3)：

【化3】



(式中、 R_1 、 R_2 は前記と同じ意味を示す) で表わされる化合物とすることを特徴とする、 β -ラクタム化合物の製造方法。

【請求項2】 強塩基としてアルカリ金属アルコキシド、アルカリ金属アミドまたはアルカリ金属水素化物からなる群より選択される塩基を使用する請求項1に記載の製造方法。

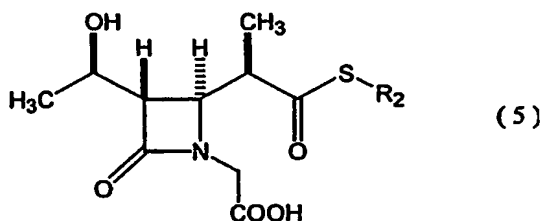
【請求項3】 アルカリ金属アルコキシドがカリウム *tert*-ブトキシドである請求項2に記載の製造方法。

【請求項4】 アルカリ金属アミドがナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドである請求項2に記載の製造方法。

【請求項5】 アルカリ金属水素化物が水素化ナトリウムである請求項2に記載の製造方法。

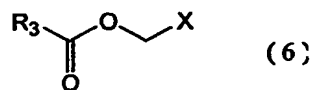
【請求項6】 前記式(1)で表わされる化合物が、一般式(5)：

【化4】



(式中、 R_2 はアリール基またはヘテロアリール基を示す) で表わされる化合物と、一般式(6)：

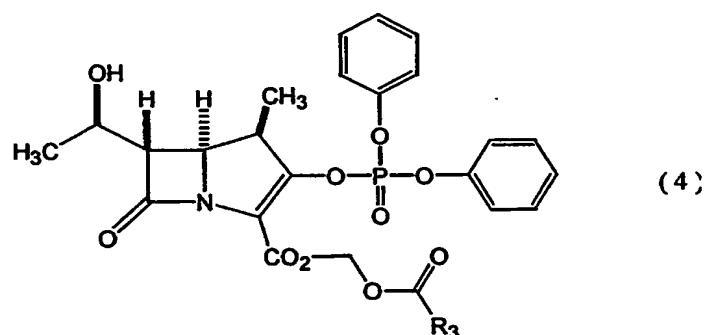
【化5】



(式中、 R_3 は炭素数1～10のアルキル基または炭素数3～10のシクロアルキル基を示し、 X はハロゲン原子を示す)で表わされる化合物を、塩基の存在下に反応させて得られたものである請求項1記載の製造方法。

【請求項7】 請求項1から6の何れかに記載の方法により製造された前記式(3)で表わされる化合物の水酸基部位の脱保護を行うことを特徴とする、一般式(4)：

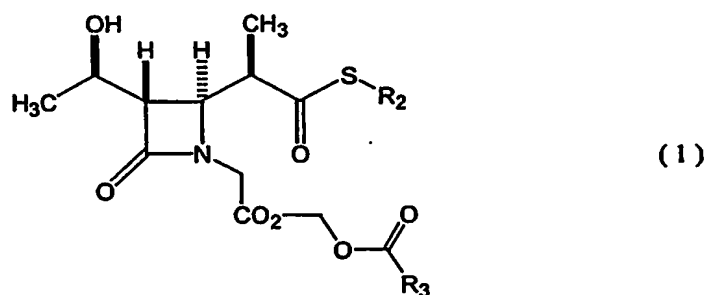
【化6】



(式中、 R_3 は炭素数1～10のアルキル基または炭素数3～10のシクロアルキル基を示す)で表わされる β -ラクタム化合物の製造方法。

【請求項8】 一般式(1)：

【化7】



(式中、 R_2 はアリール基またはヘテロアリール基を示し、 R_3 は炭素数1～10のアルキル基または炭素数3～10のシクロアルキル基を示す)で表わされる化

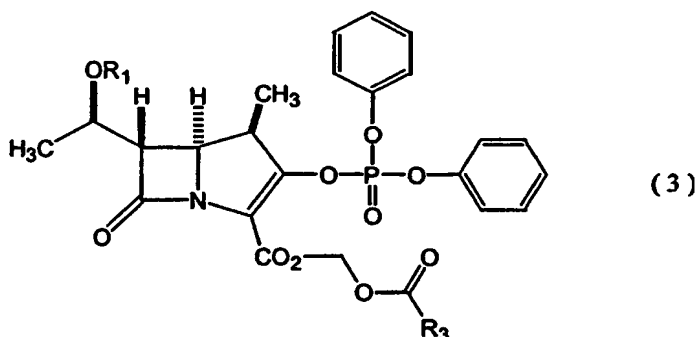
合物。

【請求項 9】 R_2 がフェニル基または p-クロロフェニル基である請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】 R_3 が tert-ブチル基である請求項 8 または 9 に記載の化合物。

【請求項 11】 一般式 (3) :

【化 8】



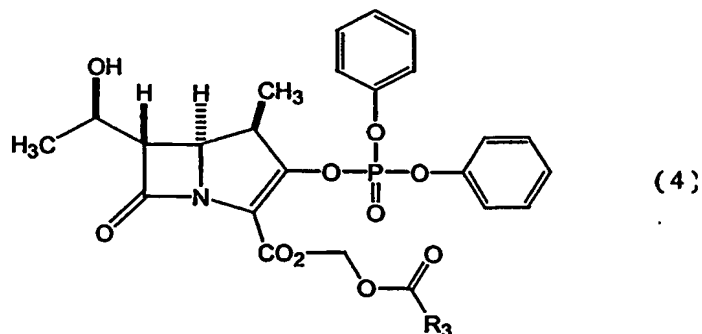
(式中、 R_1 はトリメチルシリル基またはトリエチルシリル基を示し、 R_3 は炭素数 1 ~ 10 のアルキル基または炭素数 3 ~ 10 のシクロアルキル基を示す) で表わされる化合物。

【請求項 12】 R_3 が tert-ブチル基である請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】 R_1 がトリメチルシリル基である請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 14】 一般式 (4) :

【化 9】



(式中、 R_3 は炭素数 1 ~ 10 のアルキル基または炭素数 3 ~ 10 のシクロアルキル基を示す) で表わされる化合物。

【請求項 15】 R_3 が tert-ブチル基である請求項 14 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は経口投与用 1 β -メチルカルバペネム化合物の共通合成中間体として極めて有用な新規 β -ラクタム化合物およびその製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

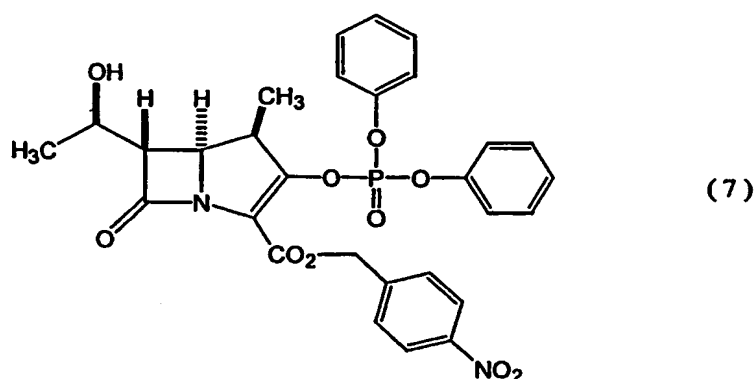
1 β -メチルカルバペネム化合物は広範囲の病原菌に対して優れた抗菌作用を示し、かつ生体内での安定性にも優れていることから最も注目されている抗菌剤のひとつである。そのため、近年、経口投与用薬剤の研究開発が精力的に進められている。経口投与用 1 β -メチルカルバペネム化合物の製造方法としては、現在、以下のような方法が一般的に用いられている。

【0003】

例えば、特開平 8-53453 号公報（特許文献 1）や、ザ・ジャーナル・オブ・アンチバイオティクス（J. Antibiot.）、429～439 頁、1997 年（非特許文献 1）に記載されているように、式（7）：

【0004】

【化 10】

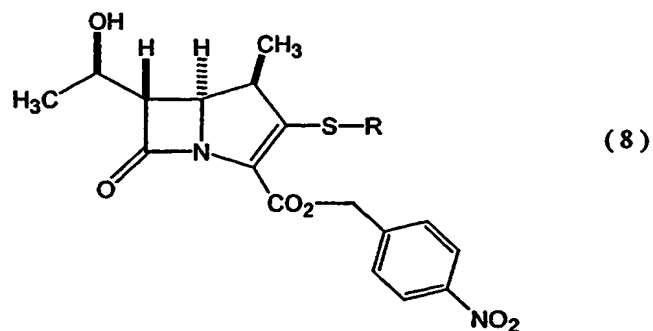


【0005】

で表わされる化合物を各種チオール化合物（R-SH）と反応させて、式（8）：

【0006】

【化11】

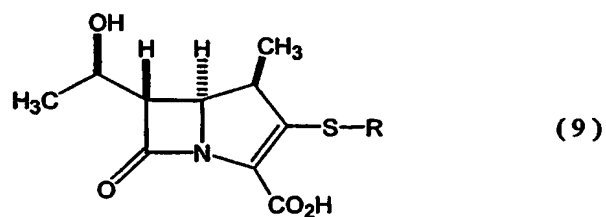


【0007】

(式中、Rはチオール残基を示す) で表わされる化合物を合成し、例えば加水素分解反応や、亜鉛末による還元反応により保護基である p-ニトロベンジル基を除去し、式 (9) :

【0008】

【化12】



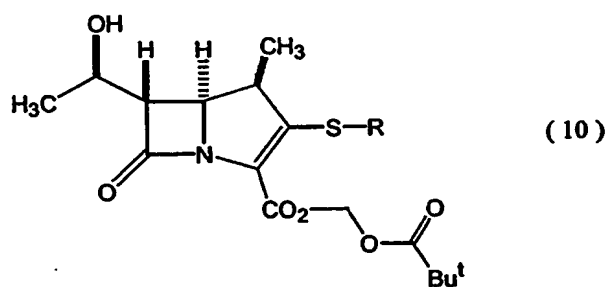
【0009】

(式中、Rはチオール残基を示す)

で表わされる化合物に変換し、さらに得られた化合物 (9) のカルボン酸部位を例えばピバロイルオキシメチル化することにより、式 (10) :

【0010】

【化13】



【0011】

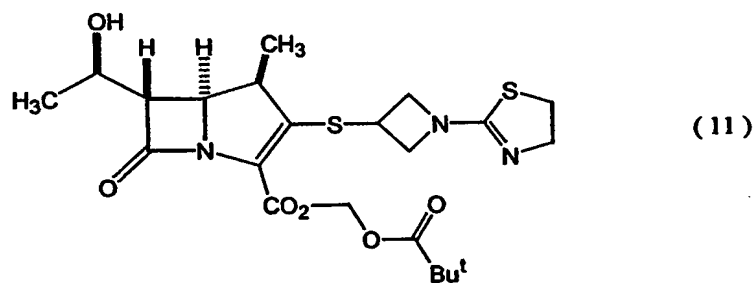
(式中、Rはチオール残基を示す) で表わされる化合物を製造する方法である。

【0012】

上記式(10)で表わされる化合物としては、例えば、前記特許文献1および特開平10-195076号公報(特許文献2)には、式(11)：

【0013】

【化14】



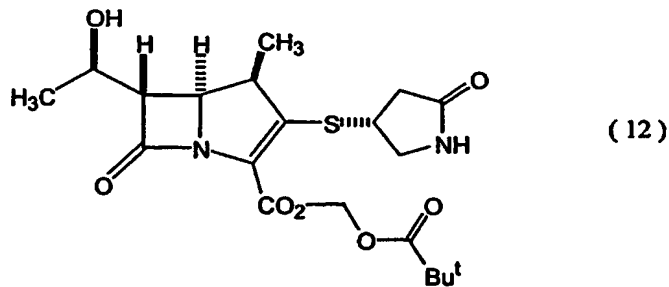
【0014】

で示される化合物が記載されており、

また、前記非特許文献1および特開平10-130270号公報(特許文献3)には、式(12)：

【0015】

【化15】



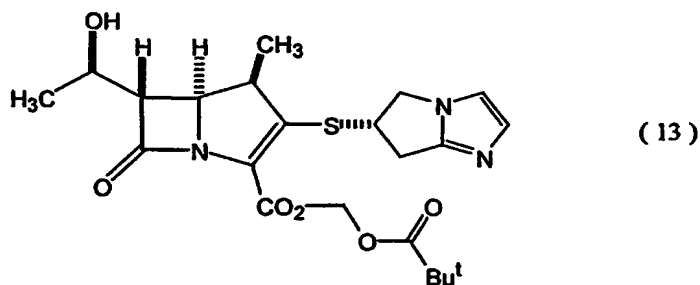
【0016】

で示される化合物が記載されており、

さらに、特開平10-152491号公報（特許文献4）には、式（13）：

【0017】

【化16】



【0018】

で示される化合物が記載されているが、これらは全て上記方法にて合成されている。

【0019】

しかしながら、これらの製造方法では経口投与用1β-メチルカルバペネム化合物を合成するのに、カルボン酸保護基の付け換えを必要とし、多段階の反応を経る必要があるため非効率的であり、また、最終物のチオール残基となる比較的高価なチオール化合物を合成初期段階で用いることから、製造コスト面で不利となり、問題となっていた。

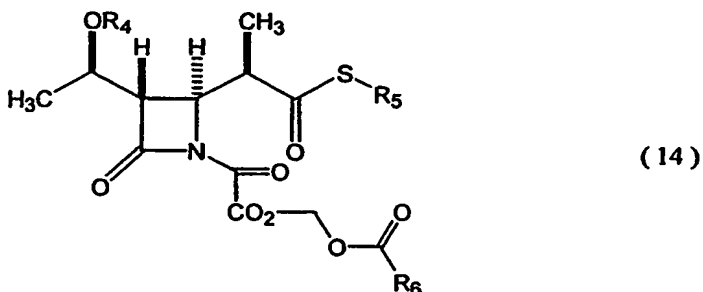
【0020】

また、特開平8-59663号公報（特許文献5）および特開2000-34

4774号公報(特許文献6)には、式(14)：

【0021】

【化17】

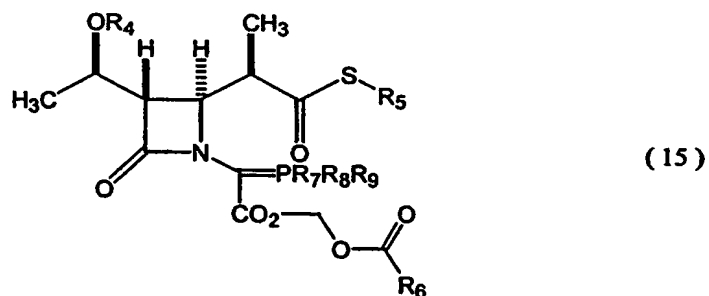


【0022】

(式中、 R_4 は水酸基保護基、 R_5 は生成物である1 β -メチルカルバペネム化合物中に含まれるチオール残基、 R_6 は有機基を示す)で表わされる化合物から、式(15)：

【0023】

【化18】

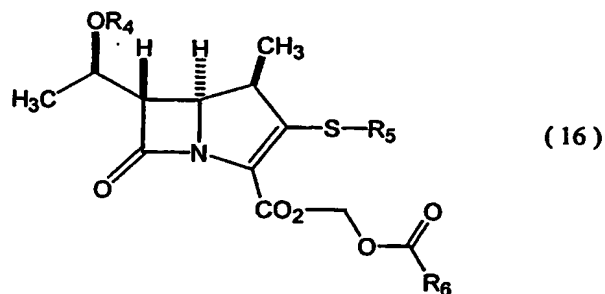


【0024】

(式中、 R_4 、 R_5 、 R_6 は前記と同じ意味を示し、 R_7 、 R_8 、 R_9 は全て炭素数1～4の低級アルコキシ基であるか、あるいはひとつが炭素数1～4のアルキル基で残りふたつが炭素数1～4の低級アルコキシ基を示す)で表わされる化合物を合成し、これを環化させることにより、式(16)：

【0025】

【化19】



【0026】

(式中、 R_4 、 R_5 、 R_6 は前記と同じ意味を示す) で表わされる化合物を製造する方法が記載されている。

【0027】

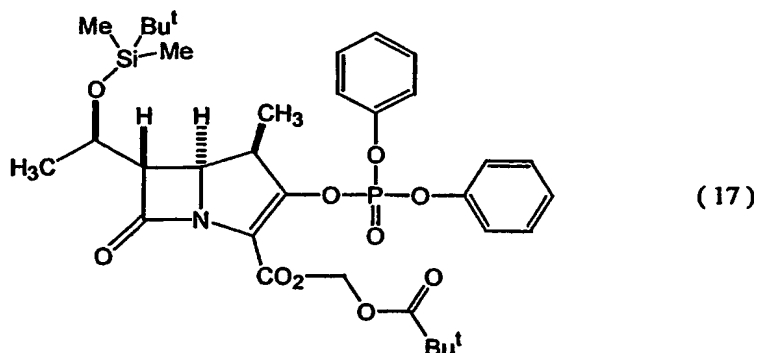
しかしながら、本製造方法においても先述と同様に、最終物のチオール残基となる比較的高価なチオール化合物を合成初期段階で用いることから製造コスト面で不利であり問題となっていた。また、目的とする経口投与用 1β -メチルカルバペネム化合物を製造するのに、合成初期段階にてそれぞれ個別のチオール化合物 ($R-SH$) を導入するため、化合物 (14) や (15) は経口投与用 1β -メチルカルバペネム化合物製造の共通合成中間体とは成り得なかった。

【0028】

ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem)、第61巻、7889～7894頁 (非特許文献2) および特開平5-279367号公報 (特許文献7) には、式 (17) :

【0029】

【化20】



【0030】

で示される化合物が記載されており、該化合物を各種チオール化合物との反応及び水酸基の脱保護により1β-メチルカルバペネムに導くことが考え得る。しかしながら、上記化合物(17)においては、水酸基の保護基がtert-ブチルジメチルシリル基であるため、Protective Groups in Organic Synthesis (J Wiley & Sons, New York)、44~46頁に例示されているように、水酸基部位の脱保護には他の官能基に影響を及ぼすような反応試剤を使用する必要があり、収率等の点で問題がある。本発明者らは脱保護の方法を種々検討したが、容易かつ効率の良い脱保護を行うことは困難であった。

【0031】

以上のような状況の中、経口投与用1β-メチルカルバペネム化合物の効率的かつ製造コスト面で有利な製造を可能とする共通合成中間体の開発が望まれていた。

【0032】

【特許文献1】

特開平8-53453号公報

【0033】

【特許文献2】

特開平10-195076号公報

【0034】

【特許文献3】

特開平10-130270号公報

【0035】

【特許文献4】

特開平10-152491号公報

【0036】

【特許文献5】

特開平8-59663号公報

【0037】

【特許文献6】

特開2000-344774号公報

【0038】

【特許文献7】

特開平5-279367号公報

【0039】

【非特許文献1】

ザ・ジャーナル・オブ・アンチビオティクス (J. Antibiot.)、4
29～439頁、1997年

【0040】

【非特許文献2】

ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem)、第
61巻、7889～7894頁

【0041】

【発明が解決しようとする課題】

上記現状を鑑み、本発明者らは経口投与用1 β -メチルカルバペネム合成において最終段階にて一段でチオール化合物が導入できるような、新規 β -ラクタム化合物およびその製造方法の開発に関して鋭意検討した結果、本発明に至った。

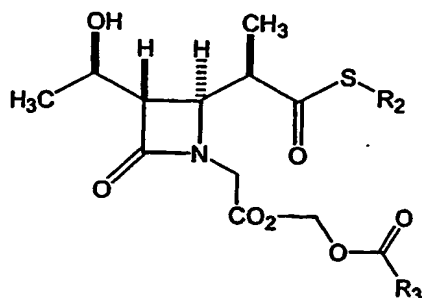
【0042】

【課題を解決するための手段】

即ち、本発明は、一般式（1）：

【0043】

【化21】



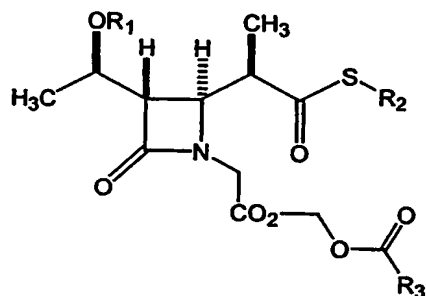
(1)

【0044】

（式中、 R_2 、 R_3 は前記と同じ意味を示す）で表わされる化合物の水酸基を保護することにより、一般式（2）：

【0045】

【化22】



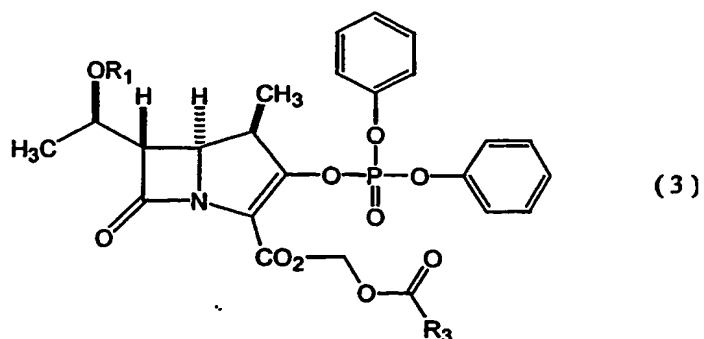
(2)

【0046】

（式中、 R_1 はトリメチルシリル基またはトリエチルシリル基を示し、 R_2 、 R_3 は前記と同じ意味を示す）で表わされる化合物と成し、これを強塩基の存在下に環化させ、引き続き塩化ジフェニルリン酸と反応させることにより、一般式（3）：

【0047】

【化 23】



【0048】

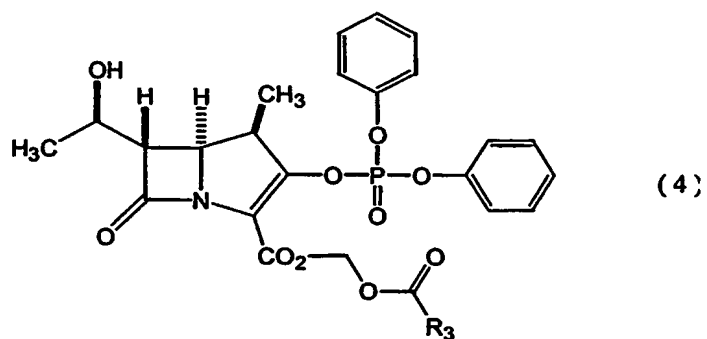
(式中、 R_1 、 R_3 は前記と同じ意味を示す) で表わされる化合物とすることを特徴とする、 β -ラクタム化合物の製造方法である。

【0049】

また本発明は、上記のようにして製造された化合物 (3) の水酸基部位の脱保護を行うことを特徴とする、一般式 (4) :

【0050】

【化 24】



【0051】

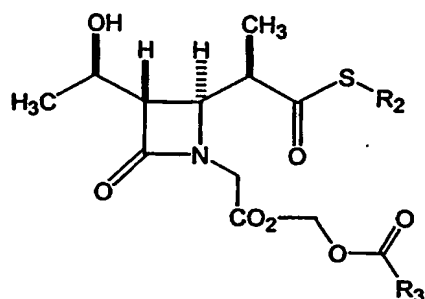
(式中、 R_3 は前記と同じ意味を示す) で表わされる β -ラクタム化合物の製造方法である。

【0052】

また、本発明は、一般式 (1) :

【0053】

【化 25】



(1)

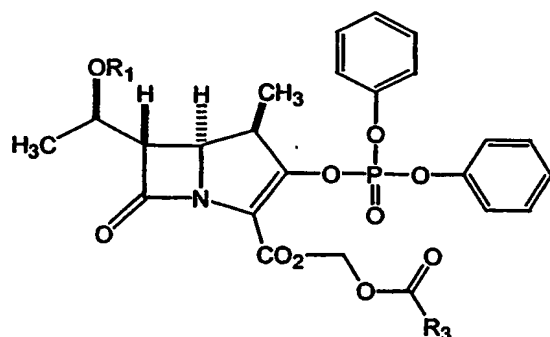
【0054】

(式中、 R_2 はアリール基またはヘテロアリール基を示し、 R_3 は炭素数1～10のアルキル基または炭素数3～10のシクロアルキル基を示す) で表わされる化合物、

一般式 (3) :

【0055】

【化 26】



(3)

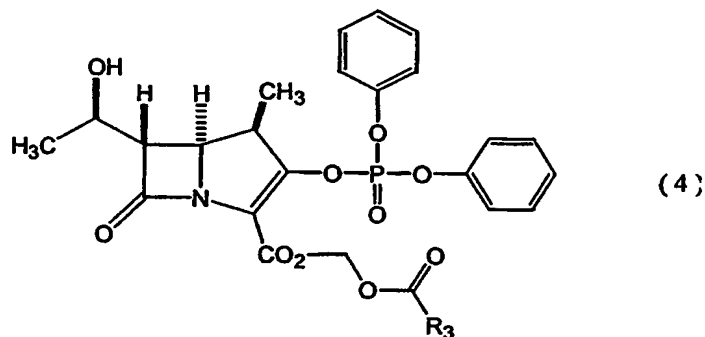
【0056】

(式中、 R_1 はトリメチルシリル基またはトリエチルシリル基を示し、 R_3 は炭素数1～10のアルキル基または炭素数3～10のシクロアルキル基を示す) で表わされる化合物、

さらには、一般式 (4) :

【0057】

【化 27】



【0058】

(式中、 R_3 は炭素数1～10のアルキル基または炭素数3～10のシクロアルキル基を示す)で表わされる化合物でもある。

【0059】

【発明の実施の形態】

以下、本発明について詳細に説明する。

まず、各化合物における置換基について説明する。前記式(2)及び(3)において水酸基の保護基 R_1 はトリメチルシリル基またはトリエチルシリル基であり、特に好ましくはトリメチルシリル基である。これらの置換基は本発明の製造方法において使用される脱保護反応に際して、化合物中の他の官能基部分を極力分解させることなく、穏和な反応条件にて除去できるものとして本発明者が鋭意検討の結果見出したものである。

【0060】

前記式(1)、(2)及び(5)において、チオール残基である R_2 はアリール基またはヘテロアリール基を示し、置換されていてもよい。アリール基としては、例えば、フェニル基、1～3個の塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子で置換されたハロゲノフェニル基、p-またはo-ニトロフェニル基、p-メトキシフェニル基、1-,または2-ナフチル基等が挙げられ、また、ヘテロアリール基としては、例えば、2-, 3-または4-ピリジル基、2-ピリミジル基、2-(4, 6-ジメチル)ピリミジル基、2-ベンゾチアゾリル基、2-ベンゾイミダゾリル基、2-ベンゾオキサゾリル基、2-チエニル基等が挙げられる。入手の容易さ、経済性、反応性等からフェニル基、ハロゲノフェニル基が好ましい

【0061】

前記式(1)、(2)、(3)、(4)及び(6)において、置換基 R_3 は最終的に経口投与用 1β -メチルカルバペネム化合物として開発されうる化合物中のカルボン酸エステル残基のアルカノイルオキシメチル基部位に含まれてくるものであり、炭素数1~10のアルキル基または炭素数3~10のシクロアルキル基を示す。かかるアルキル基の例としてはメチル基、エチル基、ノルマルプロピル基、イソプロピル基、ノルマルブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ノルマルオクチル基、ノルマルデカニル基等が挙げられる。また、シクロアルキル基の例としてはシクロプロピル基、シクロヘキシル基、1-または4-メチルシクロヘキシル基等が挙げられる。なかでも経口投与用カルバペネム化合物の開発でよく使用される、tert-ブチル基が特に好ましい。

【0062】

前記式(6)において置換基Xはハロゲン原子を示し、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子であるが、化合物(6)の入手の容易さや反応性、安定性等の面から塩素原子が特に好ましい。

【0063】

次に本発明の製造方法について説明する。

本発明において使用される出発原料の前記式(5)で表わされる化合物は、例えば、ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ブルティン(Chem. Pharm. Bull.)、42巻、1381~1387頁、1994年に記載の方法により容易に製造することができ、 1β -メチルカルバペネム化合物の合成原料として望ましい光学活性体の形で容易に合成可能な化合物である。

【0064】

上記化合物(5)は前記式(6)で表わされるアルカノイルオキシメチルハロゲン化物と塩基の存在下に反応させて、前記式(1)で表わされる β -ラクタム化合物へと誘導され、該反応は化合物(6)を分解させないような不活性溶媒を用いて行われ、特に限定はされないが、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエ

チルエーテル等のエーテル系溶媒、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン、塩化メチレン、およびそれらの混合溶媒等が不活性溶媒の例として挙げられる。反応速度の点から、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドが特に好ましい。

【0065】

反応に使用されるアルカノイルオキシメチルハロゲン化物の量は化合物(5)に対して1.0倍モル量以上必要であり、好ましくは1.1~3.0倍モル量である。

【0066】

また、使用される塩基としては、一般的に、カルボン酸とアルキルハロゲン化物によりエステルを形成する反応において使用されるものを用いることができる。例えば、有機アミン類やアルカリ金属塩等が挙げられる。有機アミン類としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン(DBU)、モルホリン等が例示され、その使用量は化合物(5)に対し1.0倍モル量以上は必要であり、1.1~2.0倍モル量が好ましい。また、アルカリ金属塩としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムの如き炭酸アルカリ塩、および重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウムの如き重炭酸アルカリ塩等が例示され、その使用量は化合物(5)に対し、炭酸アルカリ塩使用時には0.5倍モル量以上が必要であり、重炭酸アルカリ塩使用時には1.0倍モル量以上が必要であるが、共に1.1~2.0倍モル量が好ましい。

【0067】

また、上記反応においては反応促進剤として添加物を必要に応じて加えてもよく、添加物としてはヨウ化ナトリウム、臭化リチウムの如きアルカリ金属ハロゲン化物や、臭化テトラブチルアンモニウム、塩化ベンジルトリエチルアンモニウムの如き四級アンモニウムハロゲン化物が挙げられ、その使用量は化合物(6)に対し1.0倍モル量以上であることが好ましく、1.0~1.5倍モル量が最適である。

【0068】

上記反応は通常 0～80℃で実施されるが、反応物、生成物の分解抑制の理由から 10～40℃で行うのが好ましい。また、反応時間は通常 1～50時間であるが、上記理由から 2～30時間であることが好ましい。また、当然のことではあるが、薄層クロマトグラフィー (TLC)、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) といった分析的手段により該反応の経時変化を知ることができる。

【0069】

反応後の混合物からは、通常有機反応においてしばしば用いられる pH 調節、抽出、分液、洗浄、濃縮、精製などの操作を経て目的化合物 (1) を単離することができる。

【0070】

なお、上記反応で得られる化合物 (1) は新規化合物であり、本発明者らにより、経口投与用 1 β -メチルカルバベネム化合物を製造する際の共通合成中間体を製造するのに有用な前駆体としての用途が確認された化合物である。

【0071】

上記反応にて得られた化合物 (1) は、続いて、その水酸基を保護することにより化合物 (2) に変換される。該反応は水酸基にシリル保護基を導入する反応であり、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis (J Wiley & Sons, New York)、39～50頁に記載されているような一般的なシリル保護基導入条件を採用することができる。本発明ではトリメチルシリル基またはトリエチルシリル基が導入されるが、化合物 (1) を、不活性溶媒中、アミン等の塩基の共存下に、塩化トリメチルシランまたは塩化トリエチルシランと反応させることにより、化合物 (2) へ誘導することができる。本方法は最も一般的なものであり、上記化合物 (2) を製造する際には最適である。

【0072】

この際使用する塩化トリメチルシランまたは塩化トリエチルシランの量は化合物 (1) に対し 1.0 倍モル量以上は必要であり、1.1～3.0 倍モル量が好ましい。

【0073】

また、使用するアミンはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、イミダゾール等が挙げられ、その量は化合物(1)に対し1.0倍モル量以上は必要であり、1.1～3.0倍モル量が好ましい。

【0074】

反応溶媒としては、上記塩化トリアルキルシランを分解させないような不活性なものであれば特に制限されないが、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、塩化メチレン、およびそれらの混合溶媒等が挙げられる。

【0075】

上記反応は通常0～100℃で実施されるが、反応物、生成物の分解抑制の理由から10～60℃で行うのが好ましい。また、反応時間は通常0.5～50時間であるが、上記理由より1～30時間であることが好ましい。なお、反応の進行具合は先述の如く、分析的手段を用いて追跡することができる。

【0076】

反応後の混合物からは、通常有機反応においてしばしば用いられるpH調節、抽出、分液、洗浄、濃縮、精製などの操作を経て化合物(2)を単離することができる。この際、化合物(2)は酸性条件にすると水酸基上の保護基が脱保護されて原料化合物(1)に戻ってしまうため、酸性条件にならないように十分注意しなければならない。

【0077】

上記反応で得られた化合物(2)は強塩基の存在下で環化させた後、塩化ジフェニルリン酸で処理することにより、化合物(3)に変換される。

【0078】

化合物(2)の環化反応で使用される好適な強塩基としては、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムビス(トリメチルシ

リル) アミド、カリウムビス (トリメチルシリル) アミド等のアルカリ金属アミド、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物等を挙げることができる。本反応ではチオエステル基やアルカノイルオキシメチル基が存在するため、これら官能基の分解が最小化されるような塩基が望まれ、カリウム *tert*-ブトキシド、ナトリウムビス (トリメチルシリル) アミド、水素化ナトリウムが特に好ましい。また、その使用量は反応が充分進行するだけの量であることが望ましく、化合物 (2) に対し 2~3 倍モル量であることが好ましい。

【0079】

本環化反応では、環化の進行に伴い金属チオラートが副生してくるため、このものを後続反応で悪影響を与えない形の化合物に変換するための捕捉剤を使用するのが好ましい。

【0080】

捕捉剤としては、ヨードメタン、ヨードプロパン、臭化アリル、臭化ベンジル、*p*-トルエンスルホン酸メチル等のアルキル化剤、および塩化 *p*-トルエンスルホニル、塩化メタンスルホニル、塩化ジフェニルリン酸等のスルホニル化剤あるいはリン酸エステル化剤等が挙げられ、その使用量は化合物 (2) から副生する金属チオラートと同量であることが望ましく、好適には化合物 (2) に対し 1.0~1.5 倍モル量を用いることができる。

【0081】

続いて、化合物 (2) が環化した反応中間体と塩化ジフェニルリン酸との反応により、化合物 (3) が生成する。本反応は先の環化反応と同一反応器内で通常行われる。塩化ジフェニルリン酸の使用量は反応が十分に進行するだけの量が必要であり、化合物 (2) に対し 1.0~1.5 倍モル量が好適な量である。なお、塩化ジフェニルリン酸は上述の如く副生した金属チオラートの捕捉剤をも兼ねることができるため、このような場合には化合物 (2) に対し 2 倍モル量以上を加えることで金属チオラートを補足し、かつリン酸エステル化剤としての役目も兼ねさせて使用することができる。

【0082】

上記の環化およびリン酸エステル化の反応は不活性溶媒中で行われ、不活性溶

媒としては特に制限されるものではないが、好適なものとしては、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、t-ブタノール、およびそれらの混合溶媒等を挙げることができる。塩基や化合物(2)の溶解性の面からテトラヒドロフラン、あるいはそれとトルエンとの混合溶媒が最適であるが、その混合比率については反応試剤が溶解すれば問題ない。

【0083】

上記反応は通常-78~60℃で実施されるが、反応物、生成物の分解抑制の理由から-78~10℃で行うのが好ましい。なお、反応の進行具合は先述の如く、分析的手段を用いて追跡することができる。

【0084】

反応後の混合物からは、通常有機反応においてしばしば用いられるpH調節、抽出、分液、洗浄、濃縮、精製などの操作を経て化合物(3)が単離される。なお、上記反応で得られる化合物(3)は新規化合物であり、本発明者らにより経口投与用1 β -メチルカルバペネム化合物を製造する際の共通合成中間体を製造するのに有用な合成前駆体としての用途が確認された化合物である。

【0085】

一方、水酸基の保護基であるR₁を脱保護することにより、化合物(3)は化合物(4)へと誘導することができる。脱保護の方法としては、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis (J Wiley & Sons, New York)、39~50頁に記載されているような一般的なシリル保護基の脱保護条件を採用することができる。脱保護反応に際して、化合物中の他の官能基部分を極力分解させることなく、穏和な反応条件にて除去できる方法として、反応後の混合物をpH調節する際に酸性条件とすることで水酸基部位の脱保護を行う方法が特に好ましい。ただし、化合物(3)を取り出した後に別途化合物(4)へと誘導してもよい。

【0086】

この際使用される酸性条件は pH が 7 以下の条件であれば特に制限はないが、pH 2～6 であることが好ましく、該 pH にて該シリル保護基が極めて容易に離脱される。

【0087】

化合物 (4) は新規化合物であり、下記で述べるように、経口投与用 1 β -メチルカルバペネム化合物の共通合成中間体としての有用用途が本発明者らによって初めて認められた化合物である。

【0088】

上記のようにして得られる化合物 (4) は塩基の存在下に、チオール化合物と反応させることで、各種 1 β -メチルカルバペネム化合物に一工程にて誘導することができる。また、脱保護する前の上記化合物 (3) を塩基の存在下にチオール化合物と反応させて、1 β -メチルカルバペネム化合物を得た後に、水酸基部位の脱保護を行うことにより、経口投与用の各種 1 β -メチルカルバペネム化合物に誘導してもよく、化合物 (3) および (4) を取り出すことなく、直接所望の 1 β -メチルカルバペネム化合物へ誘導することも可能である。

【0089】

この場合、先述した通り、塩化ジフェニルリン酸によるリン酸エステル化反応までを行って化合物 (3) とした後、塩基の存在下にチオール化合物 ($R-SH$) と反応させる。この際、チオール化合物との反応において加えられる塩基は最初の環化反応に使用されるものと同一でも異なってもよく、また、さらに別の不活性溶媒を加えることにより反応を促進することも可能である。追加される塩基としては、前述の化合物 (2) の環化時に使用した塩基の他に、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -ウンデシー 7-エン (DBU)、1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] -ノン-5-エン (DBN)、1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン (DABCO) 等の有機アミン類を挙げることができる。

【0090】

また反応促進のためにさらに添加される不活性溶媒としては、好適にはアセト

ニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド等が挙げられる。

【0091】

上記で得られた1β-メチルカルバペネム化合物は、上述で示したような水酸基部位の脱保護を行う一般的な方法、好ましくは、化合物中の他の官能基部分を極力分解させないような、先述と同様の条件とすることによる脱保護方法により、所望の経口投与用1β-メチルカルバペネム化合物へと変換することができる。

【0092】

【実施例】

以下に実施例および参考例を挙げてさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの記載によって何ら限定されるものではない。なお、以下の実施例および参考例で用いた略号の意味は次のとおりである。

Me:メチル基

Bu^t:tert-ブチル基

TMS:トリメチルシリル基

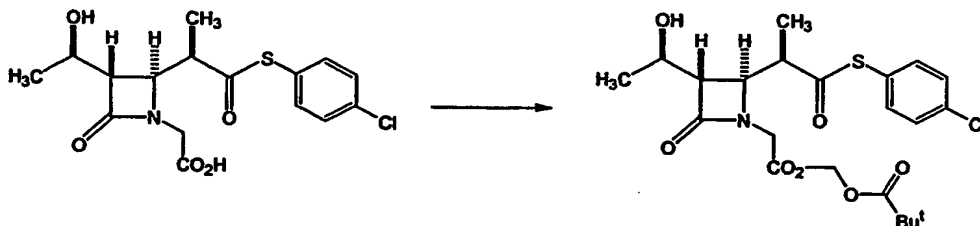
TES:トリエチルシリル基

【0093】

(実施例1) (3S, 4S)-4-[(1R)-1-(p-クロロフェニルチオカルボニル)エチル]-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-ピバロイルオキシメチルオキシカルボニルメチル-2-アゼチジノンの製造

【0094】

【化28】



【0095】

(3S, 4S) - 1 - カルボキシメチル - 4 - [(1R) - 1 - (p - クロロフェニルチオカルボニル) エチル] - 3 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - アゼチジノン 8.18 g (22.0 mmol) をジメチルホルムアミド 18 ml に室温で溶解させ、塩化ピバロイルオキシメチル 5.5 ml (40.0 mmol)、ヨウ化ナトリウム 5.75 g (40.3 mmol) を順次添加し、ジイソプロピルエチルアミン 4.2 ml (25.3 mmol) を滴下した後、同温度で 20 時間攪拌した。反応液をトルエン 120 ml で希釈し、2.5% 重曹水および水で数回洗浄して得られたトルエン溶液を、芒硝にて乾燥させた後、溶媒を留去した。得られた油状残渣を室温でトルエン 60 ml に溶解し、ヘキサン 120 ml を添加すると結晶が析出した。これをろ別、洗浄することにより標記の白色結晶 9.46 g を得た (収率 92.7%)。

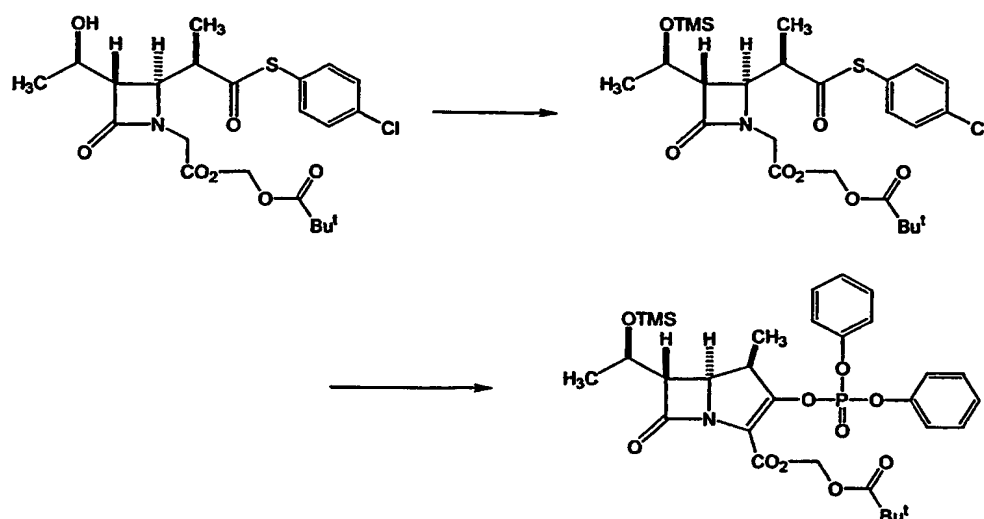
NMR δ (CDCl₃) : 1.19 (9H, s)、1.32~1.34 (6H, m)、3.11~3.18 (2H, m)、3.87 (1H, d, J=18.1 Hz)、4.15 (1H, dd, J=2.4, 4.4 Hz)、4.22~4.24 (1H, m)、4.35 (1H, d, J=18.1 Hz)、5.76 (2H, s)、7.31 (2H, d, J=8.8 Hz)、7.40 (2H, d, J=8.8 Hz)

【0096】

(実施例 2) (4R, 5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - トリメチルシリロキシエチル] - 3 - ジフェニルホスホロキシ - 4 - メチル - 7 - オキソ - 1 - アザビシクロ [3.2.0] ヘプト - 2 - エン - 2 - カルボン酸ピバロイルオキシメチルエステルの製造

【0097】

【化 29】



【0098】

実施例 1 と同様にして合成した (3 S, 4 S) - 4 - [(1 R) - 1 - (p - クロロフェニルチオカルボニル) エチル] - 3 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - ピバロイルオキシメチルオキシカルボニルメチル - 2 - アゼチジノン 0.49 g (1.0 mmol) をトルエン 10 ml に溶解させ、室温にてトリエチルアミン 0.17 g (1.7 mmol) を加え、塩化トリメチルシラン 0.17 g (1.5 mmol) を滴下した後、同温度で 14 時間攪拌した。反応液をトルエン 5 ml で希釈し、水で数回洗浄して得られたトルエン溶液を芒硝にて乾燥させた後、溶媒を留去した。得られた油状残渣にテトラヒドロフラン 8 ml を加えて溶解させ、-25℃まで冷却し、水素化ナトリウムを 0.089 g (2.1 mmol) 添加後、135 分攪拌した。次いで同温度で臭化ベンジル 0.18 g (1.05 mmol) を添加し、15 分攪拌後、続けて塩化ジフェニルリン酸 0.30 g (1.1 mmol) を添加し、2.5 時間攪拌した。反応液をトルエン 50 ml で希釈し、氷冷下に 2.5% 重曹水および水で数回洗浄したトルエン溶液を芒硝にて乾燥させた後、溶媒を留去して標記化合物を得た。

反応時の経時変化を追跡する手段として高速液体クロマトグラフィーにて分析を行ったが、反応液および得られた標記化合物をアセトニトリル/水/リン酸 = 700/300/1 で混合した溶離液に溶解させ分析を行ったところ、実施例 4 で述べる生成物と同じ保持時間に検出されたことから、水酸基保護基であるトリメ

チルシリル基が容易に脱保護されることを確認した。

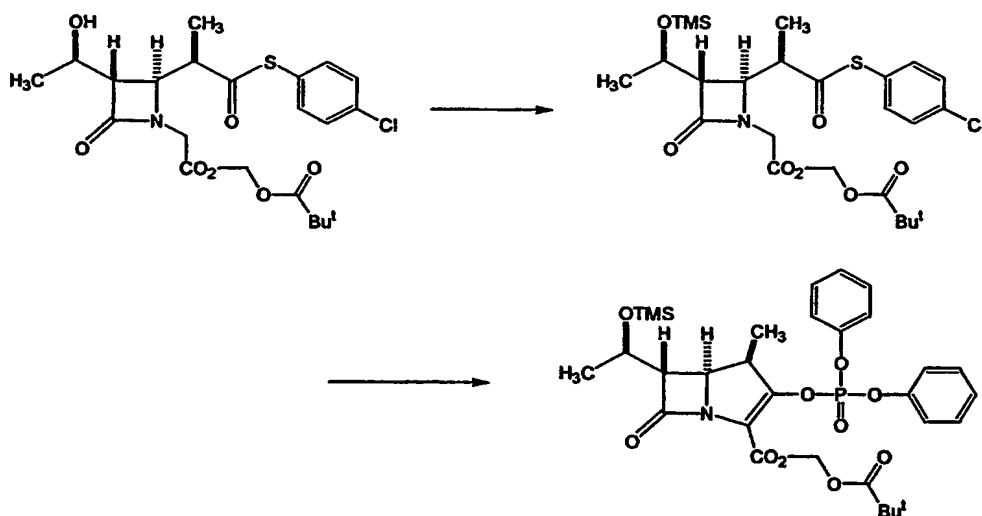
NMR δ (CDCl₃) : 0.11 (9H, s)、1.19~1.29 (15H, m)、3.24 (1H, dd, J=2.9, 6.6 Hz)、3.45~3.50 (1H, m)、4.07~4.19 (2H, m)、5.78 (1H, d, J=5.5 Hz)、5.81 (1H, d, J=5.5 Hz)、7.15~7.40 (12H, m)

【0099】

(実施例3) (4R, 5R, 6S)-6-[(1R)-1-トリメチルシリロキシエチル]-3-ジフェニルホスホロキシ-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸ピバロイルオキシメチルエステルの製造

【0100】

【化30】



【0101】

実施例1と同様にして合成した(3S, 4S)-4-[(1R)-1-(p-クロロフェニルチオカルボニル)エチル]-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-ピバロイルオキシメチルオキシカルボニルメチル-2-アゼチジノン 1.997g (4.1mmol) をトルエン20mlに溶解させ、室温にてトリエチルアミン0.88mL (6.4mmol)を加え、塩化トリメチルシラン0.78mL (6.2mmol)を滴下した後、同温度で15時間攪拌した。反応

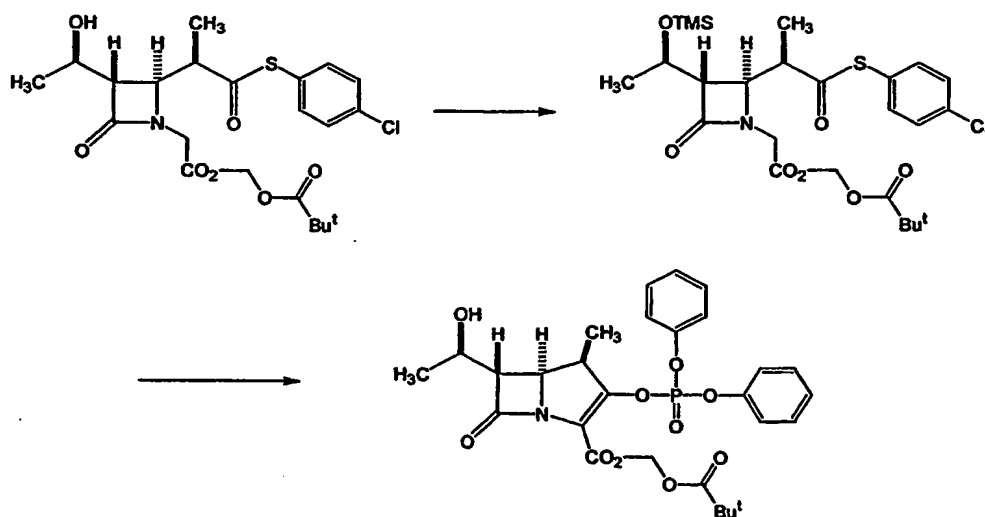
液をトルエン 5 mL で希釈し、水で数回洗浄して得られたトルエン溶液を芒硝にて乾燥させた後、溶媒を留去した。得られた油状残渣 2.63 g にテトラヒドロフラン 22.5 mL を加えて溶解させ、 -70°C まで冷却し、カリウム *tert*-ブトキシドを 0.956 g (8.5 mmol) 添加後、15 分攪拌した。次いで同温度でヨウ化メチル 0.26 mL (4.2 mmol) を添加し、 -35°C まで徐々に昇温しながら 25 分攪拌後、続けて -35°C にて塩化ジフェニルリン酸 1.0 mL (4.9 mmol) を添加し、 -9°C まで徐々に昇温しながら 1.8 時間攪拌した。反応液をトルエン 20 mL で希釈し、氷冷下に 2.5% 重曹水および水で数回洗浄したトルエン溶液を芒硝にて乾燥させた後、溶媒を留去して標記化合物を得た。

【0102】

(実施例 4) (4R, 5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 3 - ジフェニルホスホロキシ - 4 - メチル - 7 - オキソ - 1 - アザビシクロ [3.2.0] ヘプト - 2 - エン - 2 - カルボン酸ピバロイルオキシメチルエステルの製造

【0103】

【化 31】



【0104】

実施例 1 と同様にして合成した (3S, 4S) - 4 - [(1R) - 1 - (p-ク

ロロフェニルチオカルボニル) エチル] - 3 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - ピバロイルオキシメチルオキシカルボニルメチル - 2 - アゼチジノン 0.97 g (2.0 mmol) をトルエン 5 ml に溶解させ、室温にてトリエチルアミン 0.50 g (5.0 mmol) を加え、塩化トリメチルシラン 0.39 g (3.6 mmol) を滴下した後、同温度で 15 時間攪拌した。反応液をトルエンで希釈し、水で数回洗浄したトルエン溶液を芒硝にて乾燥させた後、溶媒を留去した。得られた油状残渣にテトラヒドロフランとトルエンの体積比が 1 対 2 である混合溶媒 15 ml を加えて溶解させ、-25℃まで冷却し、カリウム *tert*-ブトキシドを 0.475 g (4.2 mmol) 添加後、1 時間攪拌した。次いで同温度でヨウ化メチル 0.30 g (2.1 mmol) を添加し、20 分攪拌後、続けて塩化ジフェニルリン酸 0.60 g (2.2 mmol) を添加し、2.5 時間攪拌した。反応液を氷冷下に酢酸エチルと水を添加し、1 N 塩酸水にて混合溶液の pH を 3 として分離した酢酸エチル溶液を、重曹水および水で数回洗浄した後、芒硝により乾燥させ、溶媒を留去して標記化合物を得た。

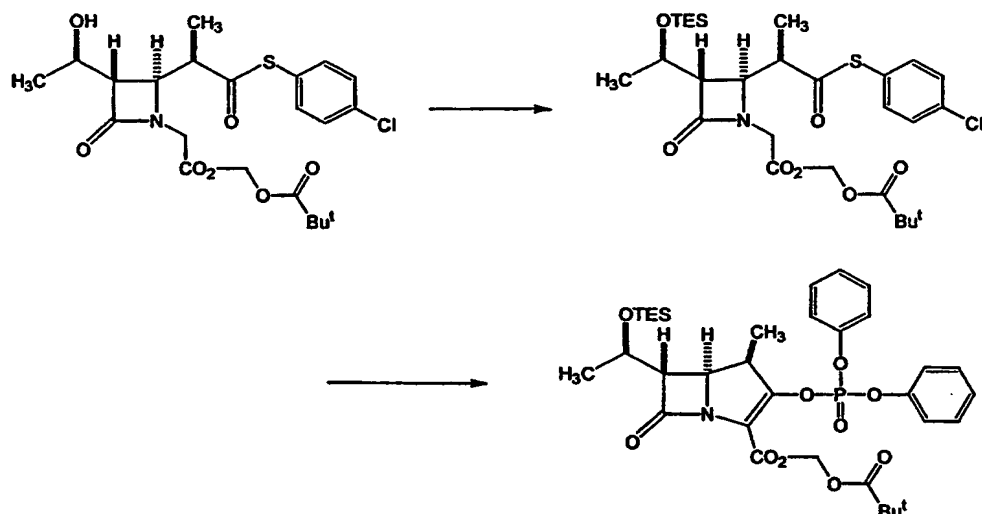
NMR δ (CDCl₃) : 1.18 ~ 1.20 (12 H, m)、1.29 (3 H, d, J = 4.9 Hz)、3.28 (1 H, dd, J = 2.4, 6.3 Hz)、3.45 ~ 3.51 (1 H, m)、4.17 ~ 4.21 (2 H, m)、5.77 (1 H, d, J = 5.5 Hz)、5.81 (1 H, d, J = 5.5 Hz)、7.21 ~ 7.40 (12 H, m)

【0105】

(実施例 5) (4R, 5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - トリエチルシリロキシエチル] - 3 - ジフェニルホスホロキシ - 4 - メチル - 7 - オキソ - 1 - アザビシクロ [3.2.0] ヘプト - 2 - エン - 2 - カルボン酸ピバロイルオキシメチルエステルの製造

【0106】

【化32】



【0107】

実施例1と同様にして合成した(3S, 4S)-4-[(1R)-1-(p-クロロフェニルチオカルボニル)エチル]-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-ピバロイルオキシメチルオキシカルボニルメチル-2-アゼチジノン0.493g(1.0mmol)をトルエン10mlに溶解させ、室温にてトリエチルアミン0.17g(1.7mmol)を加え、塩化トリエチルシラン0.24g(1.6mmol)を滴下した後、同温度で22時間攪拌した。反応液をトルエン10mlで希釈し、水で数回洗浄して得られたトルエン溶液を芒硝にて乾燥させた後、溶媒を留去した。得られた油状残渣にテトラヒドロフラン6mlを加えて溶解させ、-25℃まで冷却し、カリウムtert-ブトキシドを0.232g(2.1mmol)添加後、60分攪拌した。次いで同温度で臭化ベンジル0.19g(1.05mmol)を添加し、20分攪拌後、続けて塩化ジフェニルリン酸0.30g(1.1mmol)を添加し、2時間攪拌した。反応液をトルエン50mlで希釈し、氷冷下に2.5%重曹水および水で数回洗浄したトルエン溶液を芒硝にて乾燥させた後、溶媒を留去して標記化合物を得た。

NMR δ (CDCl₃): 0.59~0.62 (6H, m)、0.94 (9H, t, J=8.1Hz)、1.19~1.28 (15H, m)、3.23 (1H, dd, J=2.9, 6.6Hz)、3.42~3.46 (1H, m)、4.13 (1H, dd, J=2.9, 10.3Hz)、4.18~4.23 (1H, m)

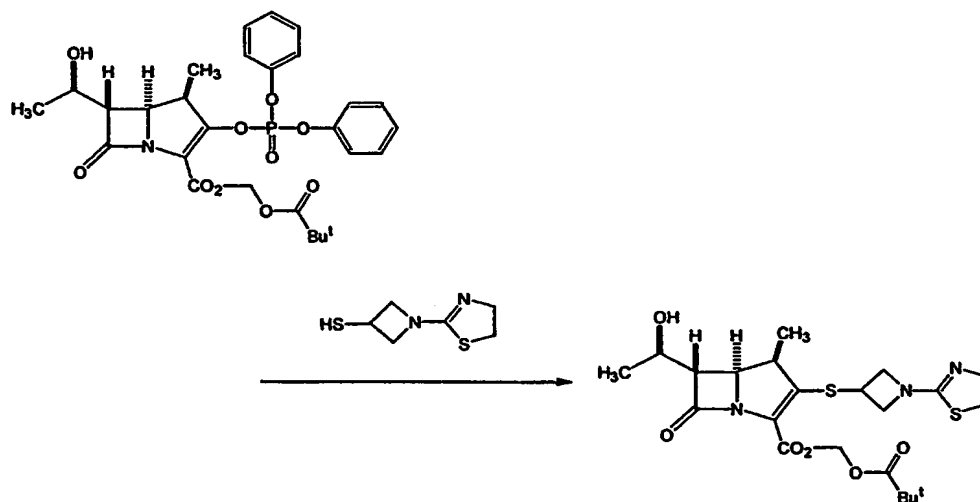
、5.78 (1H, d, J=5.5 Hz)、5.81 (1H, d, J=5.5 Hz)、7.15~7.43 (12H, m)

【0108】

(参考例1) ピバロイルオキシメチル (1R, 5S, 6S) - 2 - [1 - (1, 3-チアゾリン-2-イル) アゼチジン-3-イル] チオ-6 - [(1R) - 1-ヒドロキシエチル] - 1-メチル-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレートの製造

【0109】

【化33】

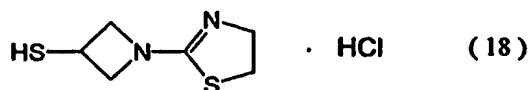


【0110】

実施例4と同様にして合成し、精製した (4R, 5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1-ヒドロキシエチル] - 3-ジフェニルホスホロキシ-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸ピバロイルオキシメチルエステルを含む油状残渣0.32gをアセトニトリル1mlに溶解させ、式(18)：

【0111】

【化34】



【0112】

で示される化合物 0.07 g (0.33 mmol) を添加し、 -10°C にてジイソプロピルエチルアミン 0.09 g (0.70 mmol) を滴下後、同温度にて 3 時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチル 20 ml および水 20 ml を添加し、クエン酸水を加えて水層へ抽出した後、酢酸エチル 20 ml および重炭酸カリウムを添加して再度酢酸エチル層へと抽出した。本溶液を芒硝にて乾燥させた後、溶媒を留去し、NMR 分析により標記化合物の生成を確認した。

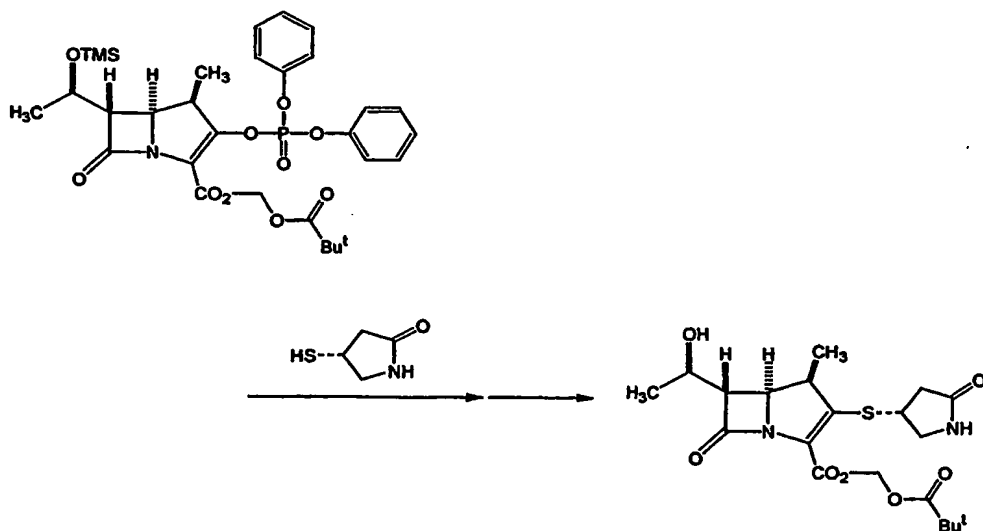
NMR δ (CDCl_3): 1.23 (9H, s)、1.23 (3H, d, $J=7.1$)、1.34 (3H, d, $J=6.4\text{ Hz}$)、3.13~3.21 (1H, m)、3.23 (1H, dd, $J=2.7, 6.8\text{ Hz}$)、3.37 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)、3.94~4.03 (4H, m)、4.10~4.26 (3H, m)、4.36~4.42 (2H, m)、5.84 (1H, d, $J=5.5\text{ Hz}$)、5.97 (1H, d, $J=5.5\text{ Hz}$)

【0113】

(参考例 2) ピバロイルオキシメチル (1R, 5S, 6S) - 2 - [(3R) - 5 - オキソピロリジン - 3 - イル] チオ - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチル - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレートの製造

【0114】

【化 35】

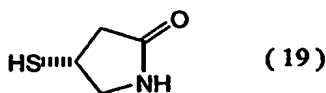


【0115】

実施例3と同様にして合成した(4R, 5R, 6S)-6-[(1R)-1-トリメチルシリロキシエチル]-3-ジフェニルホスホリロキシ-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸ピバロイルオキシメチルエステルを含む油状残渣をアセトニトリル15mlに溶解させ、式(19)：

【0116】

【化36】



【0117】

で示される化合物0.57g(4.9mmol)を添加し、5℃にてジイソプロピルエチルアミン0.79g(6.1mmol)を滴下後、同温度にて70分攪拌した。反応終了後、アセトニトリルを留去し、酢酸エチル40mlに溶解させ、重曹水にて数回洗浄することにより副生したジフェニルリン酸を除去した。得られた酢酸エチル溶液に水を添加後、1Nの塩酸水をpH3となるまで加えた。分液操作により得られた酢酸エチル溶液を重曹水、水で洗浄した後、本溶液を芒硝にて乾燥させ、さらに溶媒を留去し、アセトン20mLに溶解させた。これにトルエン30mLを添加して、アセトン溶媒を徐々に留去し、白濁溶液となるのを確認した。この白濁溶液を0～5℃にて1時間攪拌し、ろ別、洗浄することにより白色結晶を得た。再度、アセトンに溶解させ、上記同様、トルエン添加及び溶媒留去、攪拌、ろ別、洗浄の操作を経ることにより、標記化合物を含む白色結晶0.70gを得た。

NMR δ (CDCl₃) : 1.22 (9H, s)、1.27 (3H, d, J=7.1)、1.32 (3H, d, J=6.3Hz)、2.39 (1H, dd, J=5.1, 17.1Hz)、2.83 (1H, dd, J=8.1, 17.1Hz)、3.26 (1H, dd, J=2.4, 6.8Hz)、3.31～3.36 (1

H, m)、3.84 (1H, dd, $J=8.1, 10.7$ Hz)、4.01~4.06 (1H, m)、4.22~4.28 (2H, m)、5.82 (1H, d, $J=5.5$ Hz)、5.96 (1H, d, $J=5.5$ Hz)

【0118】

【発明の効果】

本発明により近年活発に研究開発がなされている種々の経口投与用 1β -メチルカルバペネム化合物の効率的な合成を可能にする、新規な共通合成中間体(4)およびその新規な合成前駆体(1)または(3)の各化合物とそれらの製造方法が提供され、本発明は工業的に有用なものである。

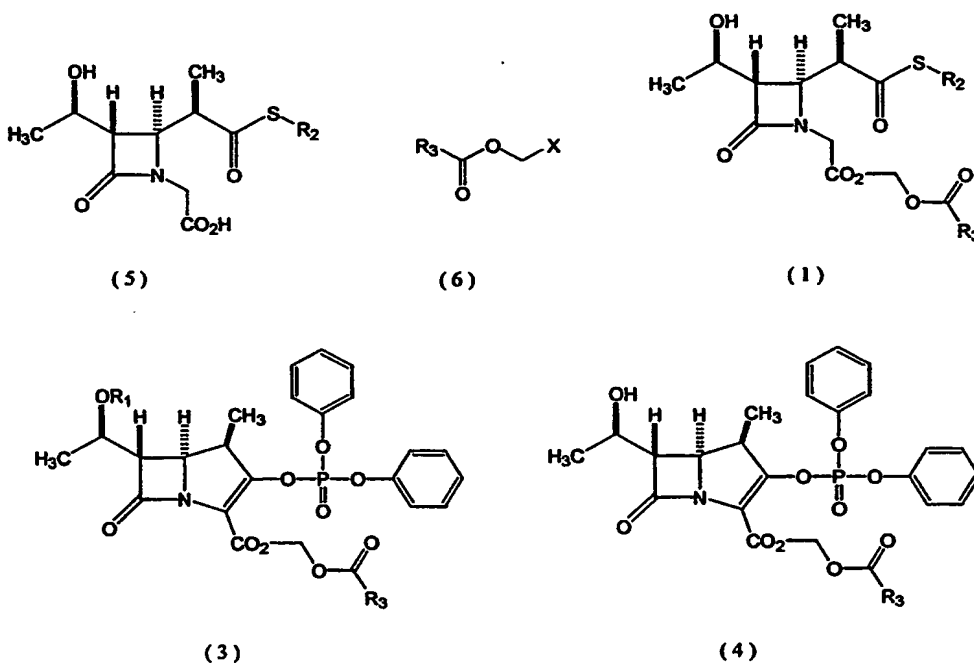
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 経口投与用 β -メチルカルバペネム化合物を効率的に製造するための新規合成中間体およびその製造方法を提供する。

【解決手段】 一般式 (5) で表わされる β -ラクタム化合物を出発原料とし、一般式 (6) で表わされる化合物と塩基の存在下に反応させ、一般式 (1) で表わされる新規な β -ラクタム化合物とし、水酸基を保護した後、強塩基の存在下に環化させ、さらに塩化ジフェニルリン酸と反応させることにより、一般式 (3) で表わされる新規な β -ラクタム化合物を得、これを脱保護することを特徴とする、一般式 (4) で表わされる新規な β -ラクタム化合物の製造方法。

【化 1】



(式中、 R_1 : トリメチルシリル基またはトリエチルシリル基、 R_2 : アリール基またはヘテロアリール基、 R_3 : 炭素数 1 ~ 10 のアルキル基または炭素数 3 ~ 10 のシクロアルキル基、X: ハロゲン原子を示す)

【選択図】 なし。

特願 2 0 0 2 - 3 3 0 1 2 7

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 0 0 9 4 1]

1. 変更年月日	1 9 9 0 年 8 月 2 7 日
[変更理由]	新規登録
住 所	大阪府大阪市北区中之島 3 丁目 2 番 4 号
氏 名	鐘淵化学工業株式会社